

Title	Human Butyrate-Induced Transcript 1 Interacts with Hepatitis C Virus NS5A and Regulates Viral Replication
Author(s)	田鍬, 修平
Citation	
Issue Date	
oaire:version	
URL	https://hdl.handle.net/11094/48973
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について ご参照 ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏 名	田 鉏 修 平
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 2 1 8 3 1 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 20 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学系研究科分子病態医学専攻
学 位 論 文 名	Human Butyrate-Induced Transcript 1 Interacts with Hepatitis C Virus NS5A and Regulates Viral Replication (Butyrate-Induced Transcript 1 は C 型肝炎ウイルス NS5A 蛋白と結合し、ウイルス複製を制御する)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 松浦 善治 (副査) 教 授 生田 和良 教 授 塩田 達雄

論 文 内 容 の 要 旨

〔 目 的 〕

C型肝炎ウイルス (HCV) は主に血液を介して感染し、世界で 1 億 2000 万人、国内でも 200 万人が感染していると言われている。感染後、高率に持続感染を成立させ、慢性肝炎・肝硬変を経た後、肝癌を発症することが知られており、本邦の肝癌の約 8 割は本ウイルス感染に起因する。非常に予後不良な疾患原因であるにも関わらず、現行の抗ウイルス療法は、本邦に多い遺伝子型の高ウイルス症例に対しての著効率が 50%程度と低く、新規治療法の確立は急務である。

治療法の確立に不可欠なウイルス感染・複製機構の解明も徐々に進み、ウイルス複製には自身のウイルス蛋白質以外に宿主蛋白質が必要であることが明らかとなった。本研究では、ウイルス複製機序の解明とそれに繋がる新規治療法開発の一端を担う事を目的として、ウイルス複製に必須な新規宿主蛋白質を同定し、その機能解析を行った。

〔 方法ならびに成績 〕

ウイルス複製に必須な宿主蛋白質のリクルーターとして働く非構造蛋白質 NS5A に着目し、酵母 2 ハイブリット法を用いて、ヒト cDNA ライブラリーから NS5A と結合する宿主蛋白質を探索した。免疫沈降実験により結合領域の解析を行った。RNA 干渉を用いて、同定された遺伝子の発現を抑制し、ウイルスゲノム複製およびウイルス産生への影響を定量的 RT-PCR 法、ウェスタンブロット法、フォーカスフォーミングアッセイにより解析した。

NS5A 蛋白質と相互作用する新たな宿主蛋白質として human butyrate-induced transcript 1 (hB-ind1) を同定した。哺乳動物細胞内においても hB-ind1 は種々の遺伝子型の NS5A と結合した。RNA 干渉により hB-ind1 の発現を抑制すると、HCV ゲノム複製および感染性ウイルス産生が抑制され、その抑制は siRNA 耐性 hB-ind1 の発現により緩解した。hB-ind1 欠損変異体の一つは HCV ゲノム複製に対して優性阻害を示し、その阻害効果は NS5A 結合領域依存的であったことから、正常な hB-ind1 と NS5A の結合は HCV ゲノム複製に必須である事が示唆された。

Heat shock protein 90 (Hsp 90) のコシャペロンである p23 と相同性の高い hB-ind1 はその FxxW モチーフで、Hsp90 と結合し、その結合はウイルス複製および感染性ウイルス産生に必須であった。

〔 総 括 〕

hB-ind1 は NS5A や Hsp90 と複合体を形成し、Hsp90 のシャペロン活性を調節する事で HCV ゲノム複製に重要な役割を演じていることが明らかとなった。

論文審査の結果の要旨

C型肝炎ウイルス（HCV）感染患者は、世界で約2億人、国内でも200万人もの感染者が存在する。現行の抗ウイルス療法では、先進国に多く認められる遺伝子型が1型のHCV感染者に対して著効率が50%程度であり、より有効な治療法の開発が急務である。近年、治療薬開発の基礎的情報となるHCVの感染・複製機構の解析も進み、HCVの複製にはウイルス蛋白質以外に複数の宿主蛋白質が必須であることが明らかとなってきた。申請者は、ウイルスの複製機構の解明と慢性C型肝炎治療薬の新規標的因子を同定にすることを目的として、酵母2ハイブリット法を用いて、ウイルス複製に必須な宿主蛋白質のリクルーターとして働く非構造蛋白質 NS5A と結合する新規宿主蛋白質を探索し、ウイルス複製における役割を解析した。申請者の研究により同定された NS5A と結合する新規宿主蛋白質 human butyrate-induced transcript 1 (hB-ind1) は、heat shock protein 90 (Hsp90) とも結合し、その結合はウイルスゲノム複製やウイルス産生に必須であったことから、hB-ind1 は NS5A や Hsp90 と複製複合体を形成し、Hsp90 のシャペロン活性を調節することで、HCV 複製を支持していることが示唆された。申請者は、競争の激しい C 型肝炎研究において独自の立場から結果を導きだし、新たな治療薬開発の方向性を示した。以上のことから、申請者の研究は医学領域において価値ある研究であり、本医学系研究科からの学位の授与に相当すると考える。